

**FICHA TÉCNICA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL
PRODUCTO**



1. NOMBRE DEL PRODUCTO

2,5 mg solución inyectable en cartucho para pluma autoinyectable
5 mg solución inyectable en cartucho para pluma autoinyectable
7,5 mg solución inyectable en cartucho para pluma autoinyectable
10 mg solución inyectable en cartucho para pluma autoinyectable
12,5 mg solución inyectable en cartucho para pluma autoinyectable
15 mg solución inyectable en cartucho para pluma autoinyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2,5 mg solución inyectable en cartucho para pluma autoinyectable

Cada cartucho contiene 10 mg de tirzepatida en 2,4 ml de solución; 60 unidades en pluma autoinyectable es equivalente a 2,5 mg de tirzepatida.

5 mg solución inyectable en cartucho para pluma autoinyectable

Cada cartucho contiene 20 mg de tirzepatida en 2,4 ml de solución; 60 unidades en pluma autoinyectable es equivalente a 5,0 mg de tirzepatida.

7,5 mg solución inyectable en cartucho para pluma autoinyectable

Cada cartucho contiene 30 mg de tirzepatida en 2,4 ml de solución; 60 unidades en pluma autoinyectable es equivalente a 7,5 mg de tirzepatida.

10 mg solución inyectable en cartucho para pluma autoinyectable

Cada cartucho contiene 40 mg de tirzepatida en 2,4 ml de solución; 60 unidades en pluma autoinyectable es equivalente a 10 mg de tirzepatida.

12,5 mg solución inyectable en cartucho para pluma autoinyectable

Cada cartucho contiene 50 mg de tirzepatida en 2,4 ml de solución; 60 unidades en pluma autoinyectable es equivalente a 12,5 mg de tirzepatida.

15 mg solución inyectable en cartucho para pluma autoinyectable

Cada cartucho contiene 60 mg de tirzepatida en 2,4 ml de solución; 60 unidades en pluma autoinyectable es equivalente a 15 mg de tirzepatida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable. Solución transparente, incolora a ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

está indicado para el control de peso y tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio.

- en monoterapia cuando metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glucémico y las poblaciones estudiadas, ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial es de 2,5 mg de tirzepatida una vez por semana para diabetes mellitus tipo 2; la dosis inicial indicada para control de peso es de 5,0 mg de tirzepatida una vez por semana. Después de 4 semanas, se debe aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg o 5,0 mg para control de peso.

Las dosis de mantenimiento recomendadas son 5, 10 y 15 mg.

La dosis máxima es 15 mg una vez a la semana.

Cuando tirzepatida se añade a un tratamiento previo con metformina y/o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i, por sus siglas en inglés), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o SGLT2i.

Cuando tirzepatida se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea y/o insulina, se puede considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina (ver secciones 4.4 y 4.8).

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible dentro de los 4 días siguientes a la dosis olvidada. Si han transcurrido más de 4 días, se debe omitir la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar de forma habitual en el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar con su dosis semanal programada.

Cambio del día de administración

El día de administración semanal puede cambiarse si es necesario, siempre que el tiempo entre dos dosis sea de al menos 3 días.

Poblaciones especiales

Edad avanzada, sexo, raza, etnia o peso corporal

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad, el sexo, la raza, la etnia o el peso corporal (ver secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo la enfermedad renal en fase terminal (ESRD, por sus siglas en inglés). La experiencia con el uso de tirzepatida en

pacientes con insuficiencia renal grave y ESRD es limitada. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con tirzepatida (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La experiencia con el uso de tirzepatida en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada. Se debe tener precaución al tratar a estos pacientes con tirzepatida (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de tirzepatida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

se inyecta por vía subcutánea en el abdomen, muslo o parte superior del brazo.

La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.

Las zonas de inyección se deben rotar con cada dosis. Si el paciente también se inyecta insulina, debe inyectar en una zona de inyección diferente.

Se debe aconsejar a los pacientes que lean detenidamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto antes de administrar el medicamento.

Para más información, ver sección 6.6 antes de la administración.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pancreatitis aguda

Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis y se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas de pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir la administración de tirzepatida. Si se confirma el diagnóstico de pancreatitis, no se debe reanudar la administración de tirzepatida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda (ver sección 4.8).

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben tirzepatida en combinación con un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea) o insulina pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia se puede disminuir reduciendo la dosis del secretagogo de insulina o de insulina (ver secciones 4.2 y 4.8).

Efectos gastrointestinales

Tirzepatida se ha asociado a reacciones adversas gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea (ver sección 4.8). Estas reacciones adversas pueden conducir a la deshidratación, que podría llevar a un deterioro de la función renal, incluyendo la insuficiencia renal aguda. Se debe informar a

los pacientes tratados con tirzepatida sobre el riesgo potencial de deshidratación debido a las reacciones adversas gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos y alteraciones de electrolitos. Esto se debe tener especialmente en cuenta en personas de edad avanzada, que pueden ser más susceptibles a estas complicaciones.

Enfermedad gastrointestinal grave

Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave, y se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Retinopatía diabética

Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa que requiera un tratamiento agudo, retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético, y se debe utilizar con precaución en estos pacientes con una monitorización adecuada.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone solamente de datos muy limitados en pacientes ≥ 85 años de edad.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tirzepatida retrasa el vaciado gástrico, y tiene el potencial de afectar a la tasa de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Este efecto, que se traduce en una disminución de la C_{max} y un retraso de la t_{max} , es más pronunciado en el momento del inicio del tratamiento con tirzepatida.

En base a los resultados de un estudio con paracetamol que se utilizó como medicamento modelo para evaluar el efecto de tirzepatida en el vaciado gástrico, no se espera que se requieran ajustes de dosis para la mayoría de los medicamentos orales administrados de forma concomitante. Sin embargo, se recomienda vigilar a los pacientes que toman medicamentos orales con un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, warfarina, digoxina), especialmente en el momento del inicio del tratamiento con tirzepatida y tras el aumento de la dosis. Se debe considerar también el riesgo de un retraso del efecto para los medicamentos orales en los que es importante un inicio rápido del efecto.

Paracetamol

Tras una dosis única de tirzepatida 5 mg, la concentración plasmática máxima (C_{max}) de paracetamol se redujo en un 50 %, y la mediana (t_{max}) se retrasó 1 hora. El efecto de tirzepatida sobre la absorción oral de paracetamol depende de la dosis y del tiempo. A dosis bajas (0,5 y 1,5 mg), solo hubo un cambio menor en la exposición al paracetamol. Tras cuatro dosis semanales consecutivas de tirzepatida (5/5/8/10 mg), no se observó ningún efecto sobre la C_{max} y la t_{max} de paracetamol. La exposición global (AUC) no se vio afectada. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con tirzepatida.

Anticonceptivos orales

La administración de un anticonceptivo oral combinado (0,035 mg de etinilestradiol más 0,25 mg de norgestimato, un profármaco de la norelgestromina) junto con una dosis única de tirzepatida (5 mg) dio lugar a una reducción de la C_{max} del anticonceptivo oral y del área bajo la curva (AUC). La C_{max} del etinilestradiol se redujo en un 59 % y el AUC en un 20 %, con un retraso en la t_{max} de 4 horas. La C_{max} de norelgestromina se redujo en un 55 % y el AUC en un 23 % con un retraso en la t_{max} de

4,5 horas. La C_{max} de norgestimato se redujo en un 66 % y el AUC en un 20 % con un retraso en la t_{max} de 2,5 horas. Esta reducción de la exposición tras una dosis única de tirzepatida no se considera clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de dosis de anticonceptivos orales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o son limitados relativos al uso de tirzepatida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de tirzepatida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si tirzepatida se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o bien interrumpir/abstenerse del tratamiento con tirzepatida, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de tirzepatida sobre la fertilidad en humanos.

Los estudios realizados en animales con tirzepatida no indicaron efectos perjudiciales directos respecto a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tirzepatida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Cuando se utilice tirzepatida en combinación con una sulfonilurea o una insulina, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los 7 estudios fase 3 completados, 5 119 pacientes fueron expuestos a tirzepatida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas (muy frecuentes), diarrea (muy frecuente) y vómitos (frecuentes). En general, estas reacciones fueron en su mayoría de intensidad leve o moderada y se produjeron con mayor frecuencia durante el aumento de la dosis y disminuyeron con el tiempo (ver secciones 4.2 y 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con los estudios clínicos se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y en orden de incidencia decreciente (muy frecuente: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$; muy raras: $< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia* cuando se usa con sulfonilurea o insulina	Hipoglucemia* cuando se usa con metformina y SGLT2i, disminución del apetito	Hipoglucemia* cuando se usa con metformina, disminución del peso
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal, eructos, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico	Colelitiasis, pancreatitis aguda
Trastornos generales y alteraciones en la zona de administración		Fatiga [†] , reacciones en la zona de inyección	
Exploraciones complementarias		Aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la lipasa, aumento de la amilasa	Aumento de la calcitonina en sangre

*El término hipoglucemia se define abajo.

[†]Fatiga incluye los términos fatiga, astenia, malestar y letargo.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con tirzepatida en el conjunto de ensayos controlados con placebo, a veces graves (por ejemplo, urticaria y eczema); se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 3,2 % de los pacientes tratados con tirzepatida en comparación con el 1,7 % de los pacientes tratados con placebo.

Hipoglucemia

La hipoglucemia clínicamente significativa (glucosa en sangre < 3,0 mmol/l (< 54 mg/dl) o hipoglucemia grave (que requiere la asistencia de otra persona)) se produjo en el 10 al 14 % de los pacientes (0,14 a 0,16 episodios/paciente-año) cuando se añadió tirzepatida a sulfonilurea y en el 14 al 19 % de los pacientes (0,43 a 0,64 episodios/paciente-año) cuando se añadió tirzepatida a insulina basal.

Cuando se utilizó tirzepatida en monoterapia o cuando se añadió a otros medicamentos antidiabéticos orales, la tasa de hipoglucemia clínicamente significativa fue de hasta 0,04 episodios/paciente-año (ver tabla 1 y secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

En los estudios clínicos fase 3, 10 pacientes (0,2 %) notificaron 12 episodios de hipoglucemia grave. De estos 10 pacientes, 5 (0,1 %) estaban en tratamiento con insulina glargina o sulfonilurea y notificaron 1 episodio cada uno.

Reacciones adversas gastrointestinales

En los estudios fase 3 controlados con placebo, los trastornos gastrointestinales aumentaron de forma dependiente de la dosis para tirzepatida 5 mg (37,1 %), 10 mg (39,6 %) y 15 mg (43,6 %) en comparación con placebo (20,4 %). Para tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg frente al placebo, se

produjeron náuseas en el 12,2 %, 15,4 % y 18,3 % frente al 4,3 % y diarrea en el 11,8 %, 13,3 % y 16,2 % frente al 8,9 %. Los acontecimientos gastrointestinales fueron en su mayoría de gravedad leve (74 %) o moderada (23,3 %). La incidencia de náuseas, vómitos y diarrea fue mayor durante el período de aumento de la dosis y disminuyó con el tiempo.

Un mayor número de sujetos en los grupos de tirzepatida 5 mg (3,0 %), 10 mg (5,4 %) y 15 mg (6,6 %), en comparación con el grupo de placebo (0,4 %), interrumpieron de forma permanente el tratamiento debido al acontecimiento gastrointestinal.

Immunogenicidad

Se evaluó la presencia de anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) en 5 025 pacientes tratados con tirzepatida en los ensayos clínicos fase 3. De ellos, el 51,1 % desarrollaron ADAs emergentes con el tratamiento (TE ADAs) durante el periodo con tratamiento. En el 38,3 % de los pacientes evaluados, los TE ADAs fueron persistentes (ADAs presentes en un periodo de 16 semanas o más). El 1,9 % y el 2,1 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra la actividad de tirzepatida en los receptores del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), respectivamente, y el 0,9 % y el 0,4 % presentaron anticuerpos neutralizantes contra GIP y GLP-1 nativos, respectivamente. No hubo evidencia de un perfil farmacocinético alterado o de un impacto en la eficacia y seguridad de tirzepatida asociado al desarrollo de ADAs.

Frecuencia cardíaca

En los estudios fase 3 controlados con placebo, el tratamiento con tirzepatida produjo un aumento medio máximo de la frecuencia cardíaca de 3 a 5 latidos por minuto. En los pacientes tratados con placebo se produjo un aumento medio máximo de la frecuencia cardíaca de 1 latido por minuto.

La incidencia de pacientes que tuvieron un cambio de la frecuencia cardíaca inicial de > 20 lpm durante 2 o más visitas consecutivas fue del 2,1 %, 3,8 % y 2,9 %, para tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente, en comparación con el 2,1 % para placebo.

Se observaron pequeños aumentos medios del intervalo PR con tirzepatida en comparación con placebo (aumento medio de 1,4 a 3,2 ms y disminución media de 1,4 mseg respectivamente). No se observaron diferencias en los acontecimientos emergentes del tratamiento en cuanto a los trastornos de arritmia y de la conducción cardíaca entre tirzepatida 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo (3,8 %, 2,1 %, 3,7 % y 3 % respectivamente).

Reacciones en la zona de inyección

En los estudios fase 3 controlados con placebo, las reacciones en la zona de inyección aumentaron con tirzepatida (3,2 %) en comparación con placebo (0,4 %).

En general, en los estudios fase 3, los signos y síntomas más frecuentes de las reacciones en la zona de inyección fueron eritema y prurito. La gravedad máxima de las reacciones en la zona de inyección de los pacientes fue leve (90 %) o moderada (10 %). Ninguna reacción en la zona de inyección fue grave.

Enzimas pancreáticas

En los estudios fase 3 controlados con placebo, el tratamiento con tirzepatida dio lugar a un aumento medio de la amilasa pancreática del 33 % al 38 % respecto al valor inicial y de la lipasa del 31 % al 42 %. Los pacientes tratados con placebo experimentaron un aumento de la amilasa del 4 % respecto al valor inicial y no se observaron cambios en la lipasa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe iniciar tratamiento de soporte adecuado en función de los signos y síntomas clínicos del paciente. Los pacientes pueden experimentar reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo náuseas. No existe un antídoto específico para la sobredosis de tirzepatida. Puede ser necesario un periodo prolongado de observación y tratamiento de estos síntomas, teniendo en cuenta la semivida de tirzepatida (aproximadamente 5 días).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en diabetes, fármacos hipoglucemiantes, excluyendo insulinas, código ATC: A10BX16

Mecanismo de acción

Tirzepatida es un agonista dual de acción prolongada de los receptores GIP y GLP-1. Ambos receptores están presentes en las células endocrinas α y β del páncreas, cerebro, corazón, vasculatura, células inmunitarias (leucocitos), intestino y riñón. Los receptores GIP también están presentes en los adipocitos.

Tirzepatida es altamente selectiva para los receptores GIP y GLP-1 humanos. Tirzepatida tiene una gran afinidad por los receptores GIP y GLP-1. La actividad de tirzepatida sobre el receptor GIP es similar a la de la hormona GIP nativa. La actividad de tirzepatida sobre el receptor GLP-1 es inferior a la de la hormona GLP-1 nativa.

Control de la glucemia

Tirzepatida mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales en pacientes con diabetes tipo 2 a través de varios mecanismos.

Efectos farmacodinámicos

Secreción de insulina

Tirzepatida aumenta la sensibilidad de las células β pancreáticas a la glucosa. Aumenta la primera y segunda fase de la secreción de insulina de un modo dependiente de la glucosa.

En un estudio de clamp hiperglucémico en pacientes con diabetes tipo 2, se comparó tirzepatida con placebo y con el agonista selectivo del receptor GLP-1 semaglutida 1 mg para la secreción de insulina. Tirzepatida 15 mg aumentó la tasa de secreción de insulina en la primera y en la segunda fase en un 466 % y un 302 % respecto al valor inicial, respectivamente. No hubo cambios en la tasa de secreción de insulina en la primera y segunda fase para placebo.

Sensibilidad a la insulina

Tirzepatida mejora la sensibilidad a la insulina.

Tirzepatida 15 mg mejoró la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo en un 63 %, medida por el M-valor, una medida de la captación tisular de glucosa utilizando el clamp hiperinsulinémico-euglucémico. El M-valor no se modificó en el caso de placebo.

Tirzepatida reduce el peso corporal en pacientes con diabetes tipo 2, lo que puede contribuir a mejorar la sensibilidad a la insulina. La reducción de la ingesta de alimentos con tirzepatida contribuye a la pérdida del peso corporal. La reducción del peso corporal se debe principalmente a la reducción de la masa grasa.

Concentración de glucagón

Tirzepatida redujo las concentraciones de glucagón en ayunas y posprandiales de forma dependiente de la glucosa. Tirzepatida 15 mg redujo la concentración de glucagón en ayunas en un 28 % y el AUC de glucagón después de una comida mixta en un 43 %, en comparación con ningún cambio con placebo.

Vaciado gástrico

Tirzepatida retrasa el vaciado gástrico, lo que puede ralentizar la absorción de glucosa después de las comidas y puede tener un efecto beneficioso sobre la glucemia posprandial. El retraso del vaciado gástrico inducido por tirzepatida disminuye con el tiempo.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de tirzepatida se evaluaron en cinco ensayos globales fase 3, aleatorizados y controlados (SURPASS 1-5) que evaluaron el control glucémico como objetivo principal. En los estudios participaron 6 263 pacientes con diabetes tipo 2 (4 199 tratados con tirzepatida). Los objetivos secundarios incluían el peso corporal, la glucosa sérica en ayunas (GSA) y la proporción de pacientes que alcanzaban el objetivo de HbA1c. Los cinco estudios fase 3 evaluaron tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg. Todos los pacientes tratados con tirzepatida comenzaron con 2,5 mg durante 4 semanas. A continuación, la dosis de tirzepatida se incrementó en 2,5 mg cada 4 semanas hasta que alcanzaron la dosis asignada.

En todos los estudios, el tratamiento con tirzepatida demostró reducciones sostenidas, estadísticamente significativas y clínicamente relevantes de la HbA1c respecto al valor inicial, como objetivo principal, en comparación con placebo o con el tratamiento de control activo (semaglutida, insulina degludec e insulina glargina) durante un máximo de un año. En un estudio, estos efectos se mantuvieron hasta 2 años. También se demostraron reducciones estadísticamente significativas y clínicamente relevantes del peso corporal respecto al valor inicial. Los resultados de los estudios fase 3 se presentan a continuación, basados en los datos en-tratamiento sin medicación de rescate en la población por intención de tratar modificada (mITT), que consiste en todos los pacientes aleatorizados que fueron expuestos al menos a una dosis del tratamiento del estudio, excluyendo a los pacientes que interrumpieron el tratamiento del estudio debido a un reclutamiento erróneo.

SURPASS 1 - Monoterapia

En un estudio doble ciego de 40 semanas de duración controlado con placebo, 478 pacientes con un control glucémico inadecuado con dieta y ejercicio, fueron aleatorizados a tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg una vez por semana o a placebo. Los pacientes tenían una edad media de 54 años y el 52 % eran hombres. Al inicio, los pacientes tenían una duración media de la diabetes de 5 años y el IMC medio era de 32 kg/m².

Tabla 2. SURPASS 1: Resultados en la semana 40

		Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Placebo
Población mITT (n)		121	121	120	113
HbA_{1c} (%)	Valor inicial (media)	7,97	7,88	7,88	8,08
	Cambio desde el valor inicial	-1,87 ^{##}	-1,89 ^{##}	-2,07 ^{##}	+0,04
	Diferencia respecto a placebo [95 % IC]	-1,91 ^{**} [-2,18; -1,63]	-1,93 ^{**} [-2,21; -1,65]	-2,11 ^{**} [-2,39; -1,83]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Valor inicial (media)	63,6	62,6	62,6	64,8
	Cambio desde el valor inicial	-20,4 ^{##}	-20,7 ^{##}	-22,7 ^{##}	+0,4
	Diferencia respecto a placebo [95 % IC]	-20,8 ^{**} [-23,9; -17,8]	-21,1 ^{**} [-24,1; -18,0]	-23,1 ^{**} [-26,2; -20,0]	-
Pacientes (%) que alcanzan HbA_{1c}	< 7 %	86,8 ^{**}	91,5 ^{**}	87,9 ^{**}	19,6
	≤ 6,5 %	81,8 ^{††}	81,4 ^{††}	86,2 ^{††}	9,8
	< 5,7 %	33,9 ^{**}	30,5 ^{**}	51,7 ^{**}	0,9
GSA (mmol/l)	Valor inicial (media)	8,5	8,5	8,6	8,6
	Cambio desde el valor inicial	-2,4 ^{##}	-2,6 ^{##}	-2,7 ^{##}	+0,7 [#]
	Diferencia respecto a placebo [95 % IC]	-3,13 ^{**} [-3,71; -2,56]	-3,26 ^{**} [-3,84; -2,69]	-3,45 ^{**} [-4,04; -2,86]	-
GSA (mg/dl)	Valor inicial (media)	153,7	152,6	154,6	155,2
	Cambio desde el valor inicial	-43,6 ^{##}	-45,9 ^{##}	-49,3 ^{##}	+12,9 [#]
	Diferencia respecto a placebo [95 % IC]	-56,5 ^{**} [-66,8; -46,1]	-58,8 ^{**} [-69,2; -48,4]	-62,1 ^{**} [-72,7; -51,5]	-
Peso corporal (kg)	Valor inicial (media)	87,0	85,7	85,9	84,4
	Cambio desde el valor inicial	-7,0 ^{##}	-7,8 ^{##}	-9,5 ^{##}	-0,7
	Diferencia respecto a placebo [95 % IC]	-6,3 ^{**} [-7,8; -4,7]	-7,1 ^{**} [-8,6; -5,5]	-8,8 ^{**} [-10,3; -7,2]	-
Pacientes (%) que alcanzan una pérdida de peso	≥ 5 %	66,9 ^{††}	78,0 ^{††}	76,7 ^{††}	14,3
	≥ 10 %	30,6 ^{††}	39,8 ^{††}	47,4 ^{††}	0,9
	≥ 15 %	13,2 [†]	17,0 [†]	26,7 [†]	0,0

* p < 0,05; ** p < 0,001 para la superioridad, ajustado por multiplicidad.

† p < 0,05; †† p < 0,001 en comparación con placebo, no ajustado por multiplicidad.

p < 0,05; ## p < 0,001 en comparación con el valor inicial, no ajustado por multiplicidad.

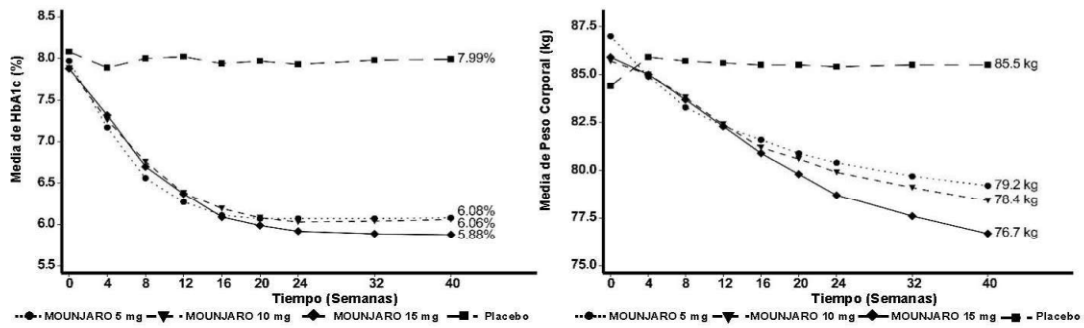


Figura 1. Media de HbA_{1c} (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 40

SURPASS 2 - Tratamiento en combinación con metformina

En un estudio abierto de 40 semanas de duración controlado con tratamiento activo (doble ciego respecto a la asignación de la dosis de tirzepatida), se aleatorizaron 1 879 pacientes a tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg una vez a la semana o a semaglutida 1 mg una vez a la semana, todos en combinación con metformina. Los pacientes tenían una edad media de 57 años y el 47 % eran hombres. Al inicio, los pacientes tenían una duración media de la diabetes de 9 años y el IMC medio era de 34 kg/m².

Tabla 3. SURPASS 2: Resultados en la semana 40

		Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Semaglutida 1 mg
Población mITT (n)		470	469	469	468
HbA_{1c} (%)	Valor inicial (media)	8,33	8,31	8,25	8,24
	Cambio desde el valor inicial	-2,09 ^{##}	-2,37 ^{##}	-2,46 ^{##}	-1,86 ^{##}
	Diferencia respecto a semaglutida [95 % IC]	-0,23** [-0,36; -0,10]	-0,51** [-0,64; -0,38]	-0,60** [-0,73; -0,47]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Valor inicial (media)	67,5	67,3	66,7	66,6
	Cambio desde el valor inicial	-22,8 ^{##}	-25,9 ^{##}	-26,9 ^{##}	-20,3 ^{##}
	Diferencia respecto a semaglutida [95 % IC]	-2,5** [-3,9; -1,1]	-5,6** [-7,0; -4,1]	-6,6** [-8,0; -5,1]	N/A
Pacientes (%) que alcanzan HbA_{1c}	< 7 %	85,5*	88,9**	92,2**	81,1
	≤ 6,5 %	74,0 [†]	82,1 ^{††}	87,1 ^{††}	66,2
	< 5,7 %	29,3 ^{††}	44,7**	50,9**	19,7
GSA (mmol/l)	Valor inicial (media)	9,67	9,69	9,56	9,49
	Cambio desde el valor inicial	-3,11 ^{##}	-3,42 ^{##}	-3,52 ^{##}	-2,70 ^{##}
	Diferencia respecto a semaglutida [95 % IC]	-0,41 [†] [-0,65; -0,16]	-0,72 ^{††} [-0,97; -0,48]	-0,82 ^{††} [-1,06; -0,57]	-
GSA (mg/dl)	Valor inicial (media)	174,2	174,6	172,3	170,9
	Cambio desde el valor inicial	-56,0 ^{##}	-61,6 ^{##}	-63,4 ^{##}	-48,6 ^{##}
	Diferencia respecto a semaglutida [95 % IC]	-7,3 [†] [-11,7; -3,0]	-13,0 ^{††} [-17,4; -8,6]	-14,7 ^{††} [-19,1; -10,3]	-
Peso corporal (kg)	Valor inicial (media)	92,6	94,9	93,9	93,8
	Cambio desde el valor inicial	-7,8 ^{##}	-10,3 ^{##}	-12,4 ^{##}	-6,2 ^{##}
	Diferencia respecto a semaglutida [95 % IC]	-1,7** [-2,6; -0,7]	-4,1** [-5,0; -3,2]	-6,2** [-7,1; -5,3]	-
Pacientes (%) que alcanzan pérdida de peso	≥ 5 %	68,6 [†]	82,4 ^{††}	86,2 ^{††}	58,4
	≥ 10 %	35,8 ^{††}	52,9 ^{††}	64,9 ^{††}	25,3
	≥ 15 %	15,2 [†]	27,7 ^{††}	39,9 ^{††}	8,7

*p < 0,05; **p < 0,001 para la superioridad, ajustado por multiplicidad.

[†]p < 0,05; ^{††}p < 0,001 en comparación con semaglutida 1 mg, no ajustado por multiplicidad.

[#]p < 0,05; ^{##}p < 0,001 en comparación con el valor inicial, no ajustado por multiplicidad.

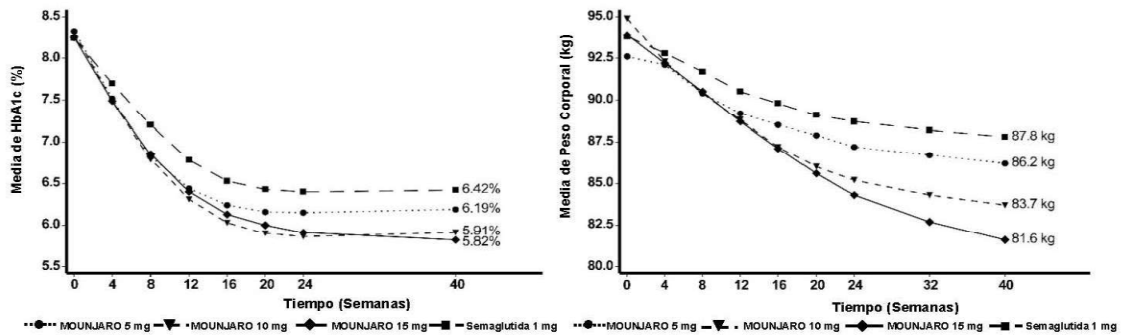


Figura 2. Media de HbA_{1c} (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 40

SURPASS 3 - Tratamiento en combinación con metformina, con o sin iSGLT2

En un estudio abierto de 52 semanas de duración controlado con tratamiento activo, se aleatorizaron 1 444 pacientes a tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg una vez por semana o a insulina degludec, todos en combinación con metformina con o sin un iSGLT2. El 32 % de los pacientes utilizaba un iSGLT2 al inicio del estudio. Al inicio del estudio, los pacientes tenían una duración media de la diabetes de 8 años, un IMC medio de 34 kg/m², una edad media de 57 años y el 56 % eran hombres.

Los pacientes tratados con insulina degludec comenzaron con una dosis de 10 unidades/día que se ajustó utilizando un algoritmo con un objetivo de glucemia en ayunas < 5 mmol/l. La dosis media de insulina degludec en la semana 52 fue de 49 unidades/día.

Tabla 4. SURPASS 3: Resultados en la semana 52

		Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Insulina degludec titulada
Población mITT (n)		358	360	358	359
HbA_{1c} (%)	Valor inicial (media)	8,17	8,19	8,21	8,13
	Cambio desde el valor inicial	-1,93 ^{##}	-2,20 ^{##}	-2,37 ^{##}	-1,34 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina degludec [95 % IC]	-0,59** [-0,73; -0,45]	-0,86** [-1,00; -0,72]	-1,04** [-1,17; -0,90]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Valor inicial (media)	65,8	66,0	66,3	65,4
	Cambio desde el valor inicial	-21,1 ^{##}	-24,0 ^{##}	-26,0 ^{##}	-14,6 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina degludec [95 % IC]	-6,4** [-7,9; -4,9]	-9,4** [-10,9; -7,9]	-11,3** [-12,8; -9,8]	-
Pacientes (%) que alcanzan HbA_{1c}	< 7 %	82,4**	89,7**	92,6**	61,3
	≤ 6,5 %	71,4 ^{††}	80,3 ^{††}	85,3 ^{††}	44,4
	< 5,7 %	25,8 ^{††}	38,6 ^{††}	48,4 ^{††}	5,4
GSA (mmol/l)	Valor inicial (media)	9,54	9,48	9,35	9,24
	Cambio desde el valor inicial	-2,68 ^{##}	-3,04 ^{##}	-3,29 ^{##}	-3,09 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina degludec [95 % IC]	0,41 [†] [0,14; 0,69]	0,05 [-0,24; 0,33]	-0,20 [-0,48; 0,08]	-
GSA (mg/dl)	Valor inicial (media)	171,8	170,7	168,4	166,4
	Cambio desde el valor inicial	-48,2 ^{##}	-54,8 ^{##}	-59,2 ^{##}	-55,7 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina degludec [95 % IC]	7,5 [†] [2,4; 12,5]	0,8 [-4,3; 5,9]	-3,6 [-8,7; 1,5]	-
Peso corporal (kg)	Valor inicial (media)	94,5	94,3	94,9	94,2
	Cambio desde el valor inicial	-7,5 ^{##}	-10,7 ^{##}	-12,9 ^{##}	+2,3 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina degludec [95 % IC]	-9,8** [-10,8; -8,8]	-13,0** [-14,0; -11,9]	-15,2** [-16,2; -14,2]	-
Pacientes (%) que alcanzan pérdida de peso	≥ 5 %	66,0 ^{††}	83,7 ^{††}	87,8 ^{††}	6,3
	≥ 10 %	37,4 ^{††}	55,7 ^{††}	69,4 ^{††}	2,9
	≥ 15 %	12,5 ^{††}	28,3 ^{††}	42,5 ^{††}	0,0

*p < 0,05; **p < 0,001 para la superioridad, ajustado por multiplicidad.

[†]p < 0,05; ^{††}p < 0,001 en comparación con insulina degludec, no ajustado por multiplicidad.

[#]p < 0,05; ^{##}p < 0,001 en comparación con el valor inicial, no ajustado por multiplicidad.

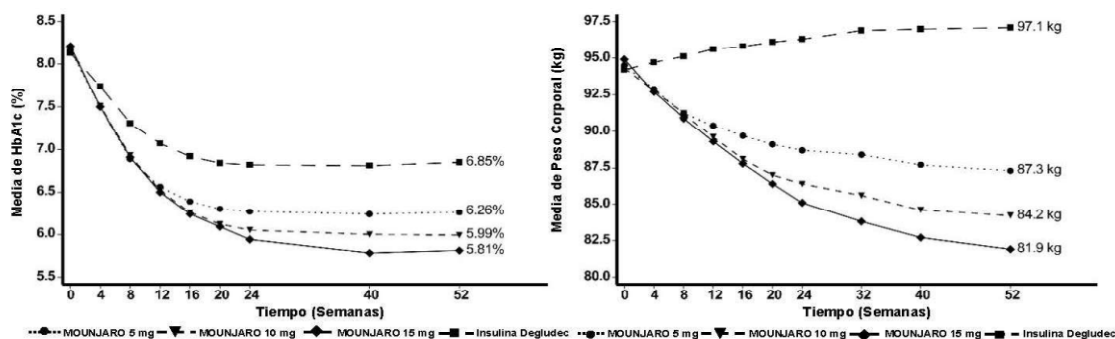


Figura 3. Media de HbA_{1c} (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 52

SURPASS 4 - Tratamiento en combinación con 1-3 medicamentos antidiabéticos orales: metformina, sulfonilureas o iSGLT2

En un estudio abierto controlado con tratamiento activo de hasta 104 semanas (variable primaria a las 52 semanas), se aleatorizaron 2 002 pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular elevado a tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg una vez a la semana o a insulina glargina una vez al día con un tratamiento de base de metformina (95 %) y/o sulfonilureas (54 %) y/o iSGLT2 (25 %). Al inicio, los pacientes tenían una duración media de la diabetes de 12 años, un IMC medio de 33 kg/m², una edad media de 64 años y el 63 % eran hombres. Los pacientes tratados con insulina glargina comenzaron con una dosis de 10 unidades/día que se ajustó utilizando un algoritmo con un objetivo de glucemia en ayunas < 5,6 mmol/l. La dosis media de insulina glargina en la semana 52 fue de 44 unidades/día.

Tabla 5. SURPASS 4: Resultados en la semana 52

		Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Insulina glargina titulada
Población mITT (n)		328	326	337	998
52 semanas					
HbA_{1c} (%)	Valor inicial (media)	8,52	8,60	8,52	8,51
	Cambio desde el valor inicial	-2,24 ^{##}	-2,43 ^{##}	-2,58 ^{##}	-1,44 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina glargina [95 % IC]	-0,80 ^{**} [-0,92; -0,68]	-0,99 ^{**} [-1,11; -0,87]	-1,14 ^{**} [-1,26; -1,02]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Valor inicial (media)	69,6	70,5	69,6	69,5
	Cambio desde el valor inicial	-24,5 ^{##}	-26,6 ^{##}	-28,2 ^{##}	-15,7 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina glargina [95 % IC]	-8,8 ^{**} [-10,1; -7,4]	-10,9 ^{**} [-12,3; -9,6]	-12,5 ^{**} [-13,8; -11,2]	-
Pacientes (%) que alcanzan HbA_{1c}	< 7 %	81,0 ^{**}	88,2 ^{**}	90,7 ^{**}	50,7
	≤ 6,5 %	66,0 ^{††}	76,0 ^{††}	81,1 ^{††}	31,7
	< 5,7 %	23,0 ^{††}	32,7 ^{††}	43,1 ^{††}	3,4
GSA (mmol/l)	Valor inicial (media)	9,57	9,75	9,67	9,37
	Cambio desde el valor inicial	-2,80 ^{##}	-3,06 ^{##}	-3,29 ^{##}	-2,84 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina glargina [95 % IC]	0,04 [-0,22; 0,30]	-0,21 [-0,48; 0,05]	-0,44 ^{††} [-0,71; -0,18]	-
GSA (mg/dl)	Valor inicial (media)	172,3	175,7	174,2	168,7
	Cambio desde el valor inicial	-50,4 ^{##}	-54,9 ^{##}	-59,3 ^{##}	-51,4 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina glargina [95 % IC]	1,0 [-3,7; 5,7]	-3,6 [-8,2; 1,1]	-8,0 ^{††} [-12,6; -3,4]	-
Peso corporal (kg)	Valor inicial (media)	90,3	90,7	90,0	90,3
	Cambio desde el valor inicial	-7,1 ^{##}	-9,5 ^{##}	-11,7 ^{##}	+1,9 ^{##}
	Diferencia respecto a insulina glargina [95 % IC]	-9,0 ^{**} [-9,8; -8,3]	-11,4 ^{**} [-12,1; -10,6]	-13,5 ^{**} [-14,3; -12,8]	-
Pacientes (%) que alcanzan pérdida de peso	≥ 5 %	62,9 ^{††}	77,6 ^{††}	85,3 ^{††}	8,0
	≥ 10 %	35,9 ^{††}	53,0 ^{††}	65,6 ^{††}	1,5
	≥ 15 %	13,8 ^{††}	24,0 ^{††}	36,5 ^{††}	0,5

*p < 0,05; ** p < 0,001 para la superioridad, ajustado por multiplicidad.

† p < 0,05; †† p < 0,001 en comparación con insulina glargina, no ajustado por multiplicidad.

p < 0,05; ## p < 0,001 en comparación con el valor inicial, no ajustado por multiplicidad.

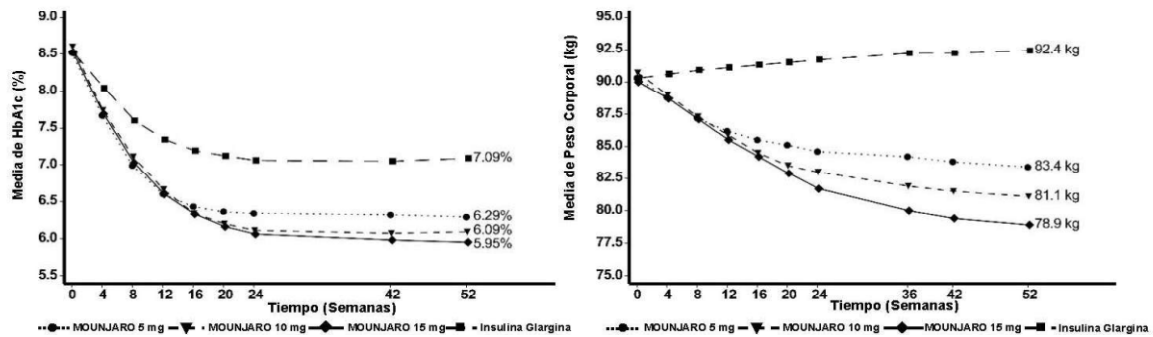


Figura 4. Media de HbA_{1c} (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 52

SURPASS 5 - Tratamiento en combinación con insulina basal titulada, con o sin metformina

En un estudio doble ciego de 40 semanas de duración controlado con placebo, 475 pacientes con un control glucémico inadecuado que utilizaban insulina glargina con o sin metformina, fueron aleatorizados a tirzepatida 5 mg, 10 mg o 15 mg una vez por semana o a placebo. Las dosis de insulina glargina se ajustaron utilizando un algoritmo con un objetivo de glucemia en ayunas < 5,6 mmol/l. Al inicio, los pacientes tenían una duración media de la diabetes de 13 años, un IMC medio de 33 kg/m², una edad media de 61 años y el 56 % eran hombres. La dosis mediana global estimada de insulina glargina al inicio del estudio era de 34 unidades/día. La dosis mediana de insulina glargina en la semana 40 fue de 38, 36, 29 y 59 unidades/día para tirzepatida 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente.

Tabla 6. SURPASS 5: Resultados en la semana 40

		Tirzepatida 5 mg	Tirzepatida 10 mg	Tirzepatida 15 mg	Placebo
Población mITT (n)		116	118	118	119
HbA_{1c} (%)	Valor inicial (media)	8,29	8,34	8,22	8,39
	Cambio desde el valor inicial	-2,23 ^{##}	-2,59 ^{##}	-2,59 ^{##}	-0,93 ^{##}
	Diferencia respecto a placebo [95 % IC]	-1,30 ^{**} [-1,52; -1,07]	-1,66 ^{**} [-1,88; -1,43]	-1,65 ^{**} [-1,88; -1,43]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	Valor inicial (media)	67,1	67,7	66,4	68,2
	Cambio desde el valor inicial	-24,4 ^{##}	-28,3 ^{##}	-28,3 ^{##}	-10,2 ^{##}
	Diferencia respecto a placebo [95 % IC]	-14,2 ^{**} [-16,6; -11,7]	-18,1 ^{**} [-20,6; -15,7]	-18,1 ^{**} [-20,5; -15,6]	-
Pacientes (%) que alcanzan HbA_{1c}	< 7 %	93,0 ^{**}	97,4 ^{**}	94,0 ^{**}	33,9
	≤ 6,5 %	80,0 ^{††}	94,7 ^{††}	92,3 ^{††}	17,0
	< 5,7 %	26,1 ^{††}	47,8 ^{††}	62,4 ^{††}	2,5
GSA (mmol/l)	Valor inicial (media)	9,00	9,04	8,91	9,13
	Cambio desde el valor inicial	-3,41 ^{##}	-3,77 ^{##}	-3,76 ^{##}	-2,16 ^{##}
	Diferencia respecto a placebo [95 % IC]	-1,25 ^{**} [-1,64; -0,86]	-1,61 ^{**} [-2,00; -1,22]	-1,60 ^{**} [-1,99; -1,20]	-
GSA (mg/dl)	Valor inicial (media)	162,2	162,9	160,4	164,4
	Cambio desde el valor inicial	-61,4 ^{##}	-67,9 ^{##}	-67,7 ^{##}	-38,9 ^{##}
	Diferencia respecto a placebo [95 % IC]	-22,5 ^{**} [-29,5; -15,4]	-29,0 ^{**} [-36,0; -22,0]	-28,8 ^{**} [-35,9; -21,6]	-
Peso corporal (kg)	Valor inicial (media)	95,5	95,4	96,2	94,1
	Cambio desde el valor inicial	-6,2 ^{##}	-8,2 ^{##}	-10,9 ^{##}	+1,7 [#]
	Diferencia respecto a placebo [95 % IC]	-7,8 ^{**} [-9,4; -6,3]	-9,9 ^{**} [-11,5; -8,3]	-12,6 ^{**} [-14,2; -11,0]	-
Pacientes (%) que alcanzan pérdida de peso	≥ 5 %	53,9 ^{††}	64,6 ^{††}	84,6 ^{††}	5,9
	≥ 10 %	22,6 ^{††}	46,9 ^{††}	51,3 ^{††}	0,9
	≥ 15 %	7,0 [†]	26,6 [†]	31,6 ^{††}	0,0

*p < 0,05; ** p < 0,001 para la superioridad, ajustado por multiplicidad.

† p < 0,05; †† p < 0,001 en comparación con placebo, no ajustado por multiplicidad.

p < 0,05; ## p < 0,001 en comparación con inicio, no ajustado por multiplicidad.

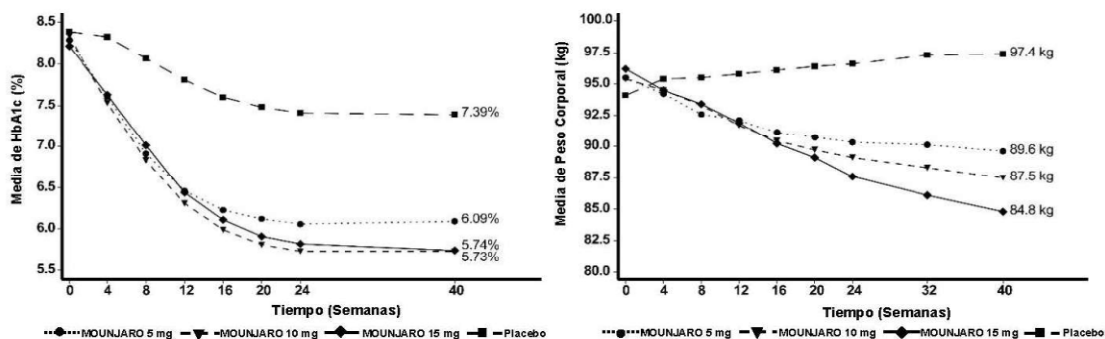


Figura 5. Media de HbA_{1c} (%) y media de peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 40

Evaluación cardiovascular

Se evaluó el riesgo cardiovascular (CV) mediante un meta-análisis de pacientes con al menos un acontecimiento adverso cardiovascular grave confirmada la adjudicación (MACE, por sus siglas en inglés). La variable compuesta de MACE-4 incluía muerte CV, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina inestable.

En un meta-análisis principal de los estudios de registro fase 2 y 3, un total de 116 pacientes (tirzepatida: 60 [n = 4 410]; todos los comparadores: 56 [n = 2 169]) experimentaron al menos un MACE-4 confirmada la adjudicación: los resultados mostraron que tirzepatida no se asoció con un aumento del riesgo de acontecimientos CV en comparación con los comparadores agrupados (HR: 0,81; IC: 0,52 a 1,26).

Se llevó a cabo un análisis adicional específico para el estudio SURPASS 4, que incluyó a pacientes con enfermedad CV establecida. Un total de 109 pacientes (tirzepatida: 47 [n = 995]; insulina glargina: 62 [n = 1 000]) experimentaron al menos un MACE-4 confirmada la adjudicación: Los resultados mostraron que tirzepatida no se asoció con un aumento del riesgo de acontecimientos CV en comparación con la insulina glargina (HR: 0,74; CI: 0,51 a 1,08).

Presión arterial

En los estudios fase 3 controlados con placebo, el tratamiento con tirzepatida produjo una disminución media de la presión arterial sistólica y diastólica de 6 a 9 mmHg y de 3 a 4 mmHg, respectivamente. En los pacientes tratados con placebo se produjo una disminución media de 2 mmHg tanto de la presión arterial sistólica como de la diastólica.

Otra información

Glucemia en ayunas

El tratamiento con tirzepatida dio lugar a reducciones significativas de la GSA respecto al valor inicial (los cambios desde el valor inicial hasta la variable primaria fueron de -2,4 mmol/l a -3,8 mmol/l). Se pueden observar reducciones significativas de la GSA tan pronto como a las 2 semanas desde el inicio. Se observó una mejora adicional en la GSA hasta las 42 semanas y se mantuvo a lo largo del estudio de mayor duración de 104 semanas.

Glucosa posprandial

El tratamiento con tirzepatida dio lugar a reducciones significativas en la glucosa posprandial media a las 2 horas (media de las 3 comidas principales del día) respecto al valor inicial (los cambios desde

valores iniciales al momento de evaluación de la variable primaria fueron de -3,35 mmol/l a -4,85 mmol/l).

Triglicéridos

En los ensayos SURPASS 1-5, tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg dieron lugar a una reducción de los triglicéridos séricos del 15-19 %, 18-27 % y 21-25 % respectivamente.

En el ensayo de 40 semanas frente a semaglutida 1 mg, tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg dieron lugar a una reducción de los niveles de triglicéridos séricos del 19 %, 24 % y 25 %, respectivamente, en comparación con una reducción del 12% con semaglutida 1 mg.

Proporción de pacientes que alcanzaron una HbA1c <5,7 % sin hipoglucemia clínicamente significativa

En los 4 estudios en los que tirzepatida no se combinó con insulina basal, entre el 93,6 % y el 100 % de los pacientes que alcanzaron una glucemia normal de HbA1c < 5,7 % (≤ 39 mmol/mol) en la visita del objetivo principal con el tratamiento de tirzepatida, lo hicieron sin hipoglucemia clínicamente significativa. En el estudio SURPASS 5, el 85,9 % de los pacientes tratados con tirzepatida que alcanzaron una HbA1c < 5,7 % (≤ 39 mmol/mol) lo hicieron sin hipoglucemia clínicamente significativa.

Poblaciones especiales

La eficacia de tirzepatida no se vio afectada por la edad, el sexo, la raza, la etnia o la región, el IMC al inicio del ensayo, la HbA1c, la duración de la diabetes ni el nivel de deterioro de la función renal.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tirzepatida es un péptido de 39 aminoácidos con una fracción de diácido graso de C20 que permite la unión a la albúmina y prolonga la semivida.

Absorción

La concentración máxima de tirzepatida se alcanza entre 8 y 72 horas después de la dosis. La exposición en estado estacionario se alcanza tras 4 semanas de administración semanal. La exposición a tirzepatida aumenta de forma proporcional a la dosis.

Se logró una exposición similar con la administración subcutánea de tirzepatida en el abdomen, el muslo o el brazo.

La biodisponibilidad absoluta de tirzepatida subcutánea fue del 80 %.

Distribución

El volumen aparente de distribución medio en estado estacionario de tirzepatida tras la administración subcutánea en pacientes con diabetes tipo 2 es de aproximadamente 10,3 l.

Tirzepatida está altamente unida a albúmina en plasma (99 %).

Biotransformación

Tirzepatida se metaboliza por escisión proteolítica de la espina dorsal del péptido, beta-oxidación de la fracción de diácido graso de C20 e hidrólisis de amida.

Eliminación

El aclaramiento aparente medio poblacional de tirzepatida es de 0,06 l/h con una semivida de eliminación de aproximadamente 5 días, lo que permite una administración semanal.

Tirzepatida se elimina por el metabolismo. Las principales vías de excreción de los metabolitos de tirzepatida son la orina y las heces. No se observa tirzepatida intacta en la orina ni en las heces.

Poblaciones especiales

Edad, sexo, raza, etnia, peso corporal

La edad, el sexo, la raza, la etnia o el peso corporal no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) de tirzepatida.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta a la PK de tirzepatida. La PK de tirzepatida tras una dosis única de 5 mg se evaluó en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal (leve, moderada, grave, enfermedad renal en fase terminal) en comparación con sujetos con función renal normal y no se observaron diferencias clínicamente relevantes. Esto también se demostró en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal en base a los datos de los ensayos clínicos.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática no afecta a la PK de tirzepatida. Se evaluó la PK de tirzepatida tras una dosis única de 5 mg en pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática (leve, moderada, grave) en comparación con sujetos con función hepática normal y no se observaron diferencias clínicamente relevantes.

Población pediátrica

Tirzepatida no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad.

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años con tirzepatida en ratas macho y hembra a dosis de 0,15, 0,50 y 1,5 mg/kg (0,12, 0,36 y 1,02 veces la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) basada en el AUC) administrada por inyección subcutánea dos veces por semana. Tirzepatida provocó un aumento de los tumores de células C del tiroides (adenomas y

carcinomas) en todas las dosis en comparación con los controles. Se desconoce la relevancia en humanos de estos hallazgos.

En un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2, tirzepatida a dosis de 1, 3 y 10 mg/kg administrada por inyección subcutánea dos veces por semana, no produjo un aumento de la incidencia de hiperplasia o neoplasia de células C del tiroides a ninguna dosis.

Los estudios en animales con tirzepatida no indicaron efectos perjudiciales directos respecto a la fertilidad.

En estudios de reproducción animal, tirzepatida causó reducciones del crecimiento fetal y anomalías fetales en exposiciones por debajo de la MRHD basada en el AUC. Se observó un aumento de la incidencia de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas y variaciones en el desarrollo visceral y esquelético en ratas. Se observaron reducciones del crecimiento fetal en ratas y conejos. Todos los efectos sobre el desarrollo se produjeron a dosis materno-tóxicas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato sódico dibásico heptahidratado

Cloruro de sodio

Ácido clorhídrico concentrado e hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

NuePEN puede conservarse sin refrigeración hasta 21 días consecutivos a temperatura por debajo de 30°C, y después el cartucho debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa de vidrio insertada en una pluma precargada desechable.

La pluma precargada tiene una aguja oculta que se introducirá automáticamente en la piel cuando se pulse el botón de inyección.

Cada pluma precargada contiene 0,5 ml de solución.

Envases de 2 plumas precargadas, 4 plumas precargadas y envase múltiple de 12 plumas precargadas (3 envases de 4). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.